MYELOME MULTIPLE

Dr BAHAZ.N

15 03 2017

PLAN

I) Introduction

II) Circonstances de découverte

III) Signes cliniques et complications

IV) Examens complémentaires: Biologie
Imagerie

V) Diagnostic: Positif
Différentiel

VI) Formes cliniques

VII) Evolution Pronostic

VIII) Traitement: Anti tumoral
TRT associés
Autres TRT

IX) Conclusion

INTRODUCTION

- Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes malins, cette prolifération s'accompagne en général de la sécrétion d' immunoglobuline monoclonale complète ou parfois seulement de la chaine légère.

- Le MM représente 1% l'ensemble des cancers et 10% des hémopathies malignes.

- C'est une affection du sujet de plus de 50ans, l'âge moyen au diagnostic est de 65ans.

- Il existe une discrète prédominance masculine (1,1 à 1,5 hommes pour une femme)

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

a) Signes ostéoarticulaires: Douleurs osseuses, fractures.

b) Complications neurologiques: Radiculalgies symptomatiques, compressions médullaires, syndrome de la queue de cheval.

c) Signes hématologiques: Anémie, pancytopénie.

d) Insuffisance rénale.

e) Infections bactériennes répétées

f) Hypercalcémie, accélération de la VS ou anomalie à l'électrophorèse des protéines sériques (EPS)

g) Altération de l'état général: Asthénie, amaigrissement, fébricule.

SIGNES CLINIQUES ET COMPLICATIONS

❖ Symptomatologie osseuse:

Les manifestations osseuses résultent d'une augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes.

- **Douleurs osseuses diffuses**.: Sont présentes dans 70% des cas, sont d'apparition brutale, touchent l'ensemble du squelette mais principalement localisées au rachis, aux côtes et au bassin.
- **Fractures osseuses**: Le site de fracture spontanée le plus fréquent est le rachis notamment le rachis lombaire et le rachis thoracique, humérus, fémur, côtes et sternum.

- **Syndrome d'hypercalcémie:**

  - Souvent liée à l'hyperostéoclastose

  - Le tableau clinique associe: Anorexie, douleurs abdominales, constipation, nausées, syndrome polyuro-polydipsique, déshydratation, troubles de la consciences et troubles du rythme et de conduction.

❖ Manifestations extra-osseuses:

- **Insuffisance médullaire:**

La prolifération plasmocytaire médullaire entraine une raréfaction de l'hématopoïèse normale:

- Syndrome anémique (asthénie, pâleur , dyspnée d'effort)
- Syndrome hémorragique: thrombopénie.

- **Infections récidivantes:**

L'hypogammaglobulinémie polyclonale, favorise les infections en particulier ORL et pulmonaires. C'est la première cause de décès .

- **Atteinte rénale**:

Est due à la production de chaînes légères réalisant 2 types anatomocliniques: néphropathie tubulo-interstitielle et la néphropathie par dépôts (fibrilles d'amylose
AL soit dépôts de chaines légères: Maladie de Randall)

- **Syndrome d'hyperviscosité:**

Il est rare, il survient lorsque le taux du composant monoclonal sérique est très élevé.
Signes cliniques: **neurosensoriels** (Troubles visuels ou auditifs), **neuro-psychiques** (Céphalées, vertiges, convulsions, coma) et Hémorragiques (épistaxis, hémorragies au fond d'œil)

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

BIOLOGIE

- **Accélération de la VS et l’augmentation de la CRP**
- **FNS:**

- Anémie chez 50% des malades normochrome normocytaire peu ou pas régénérative.

-Une thrombopénie et une neutropénie:20%

- **Hypercalcémie:** 20à 30% des cas

-P eut aggraver la fonction rénale et perturber la conduction cardiaque.

- **Insuffisance rénale:**

-L’atteinte rénale est évaluée par le dosage de la créatininémie, la clearance de la créatinine et la protéinurie des 24h.

Electrophorèse des protéines et immunofixation dans le sang et les urines:

-Pic monoclonal à base étroite dans les gammaglobulines, parfois bétaglobulines exceptionnellement dans les alpha 2 globulines.

-**Ig G** (55%) , Ig A, (20%), IgD (1%), Ig E exceptionnelle.

- Hypogammaglobulinémie si MM à chaines légères

-Chaines légères **Kappa** ou Lambda

-Protéinurie de Bence Jones (Précipite à 60°C et se redissoudre à 100°C)

-Chaînes légères sériques

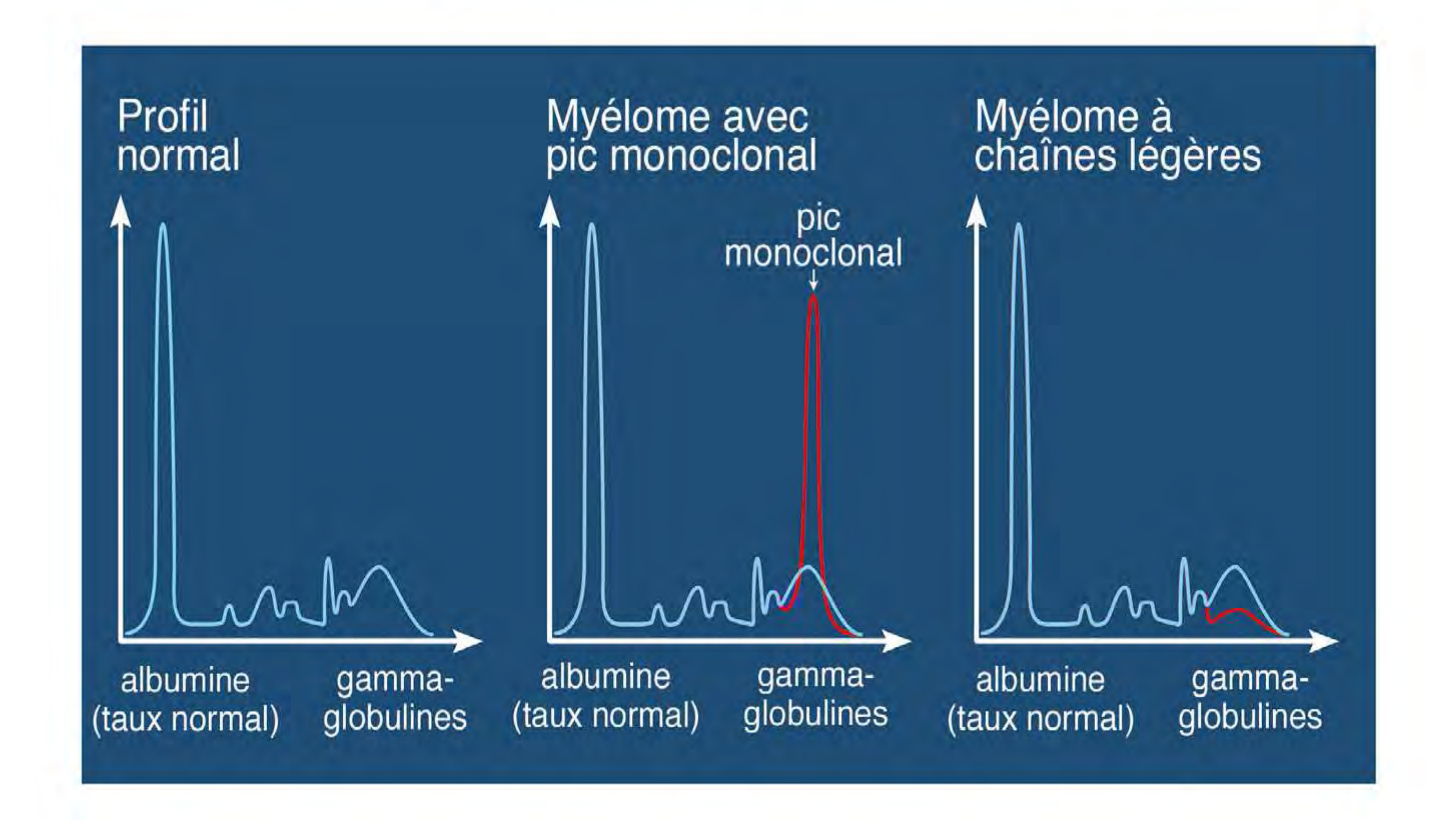
- **Le myélogramme:**

-Prolifération plasmocytaire médullaire d'au moins 10% dystrophiques.

- **Biopsie médullaire**: pratiquée si le myélogramme n'est Pas contributif.
- **β2 microglobuline:**

-Son dosage doit être systématique car son niveau sérique reflète l'importance de la masse tumorale.

Électrophorèse des protéines sériques



IMAGERIE

Le bilan radiologique comprend:

-Rx du crâne face et profil

-Rx du rachis complet face et profil

-Rx du bassin de face

-Rx du thorax de face

-Gril costal

-Rx des fémurs et humérus droits et gauches.

❖ Aspect des lésions:

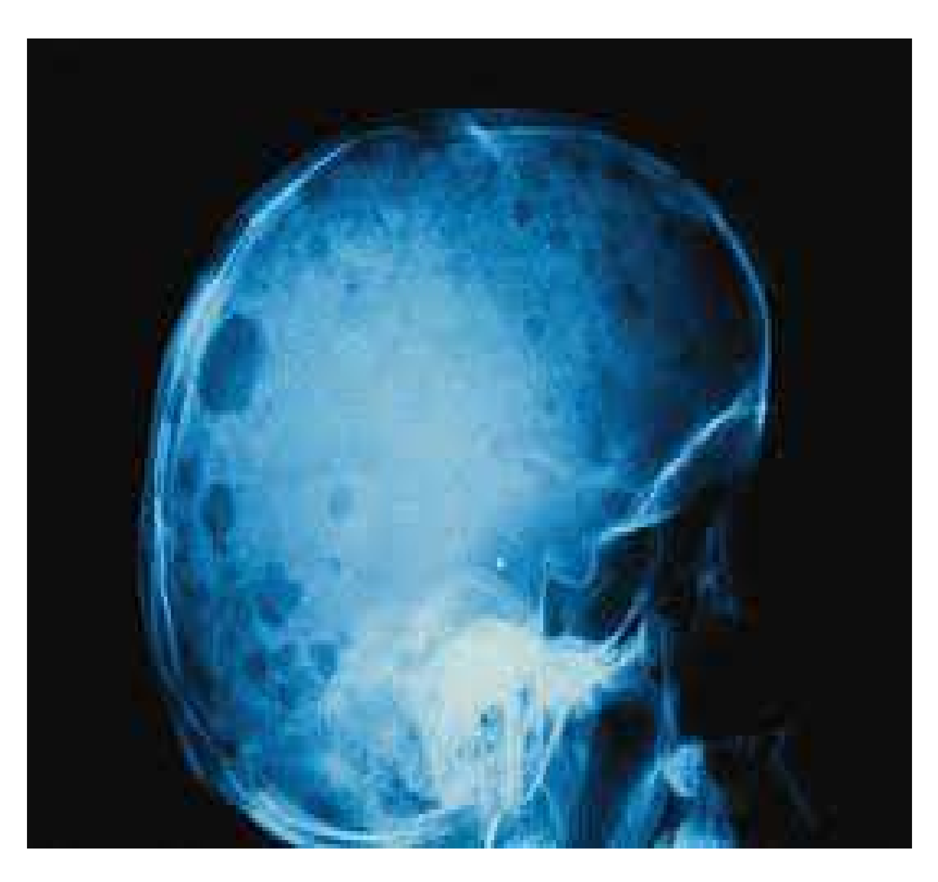
▪ Radiographies standard:

- Déminéralisation osseuse diffuse
- Lacunes multiples bien limitées « à l'emporte pièce »:
  Lésions ostéolytiques ovalaires ou arrondies, bien limitées sans réaction périphérique
- Destruction corticale avec masse tumorale dans les parties molles.

- Au crâne: multiples lacunes à « l'emporte pièce »
- Rachis: Tassements vertébraux et éventuellement une extension épidurale
- Les os longs: des lacunes avec possibilité de fracture pathologiques .
- Des lésions ostéocondensantes : 3% s'intégrant dans le cadre de **POEMS** (**P**olyneuropathie sensitivo-motrice, **O**rganomégalie « HPM+SMG », **E**ndocrinopathie « hypogonadisme, atteinte hypophysaire, hypothyroidie, diabète », Composant **M**onoclonal, atteinte cutanée (**S**kin) « mélanodermie, hypertrichose, lésion sclérodermiforme »

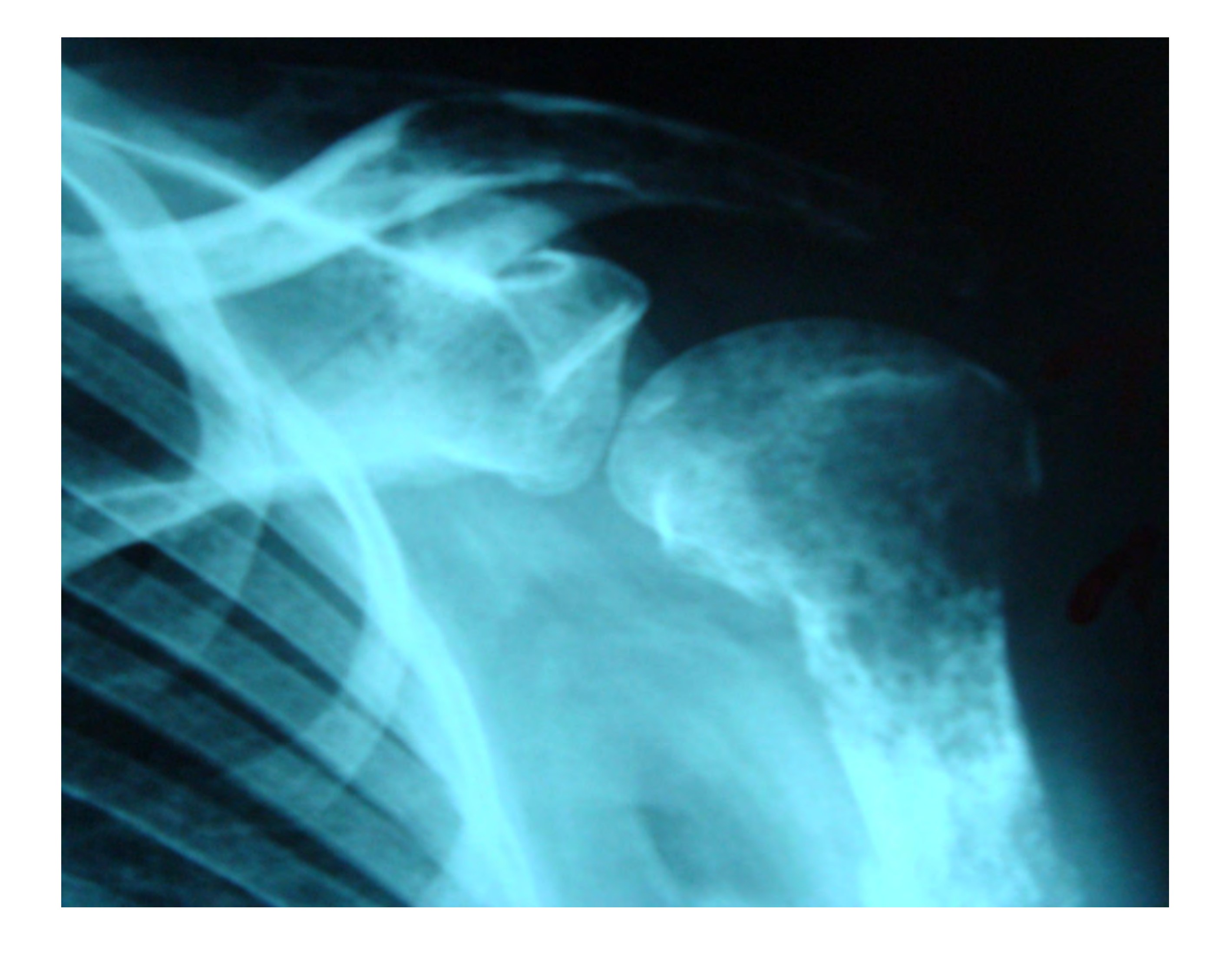
- Radiographies sont normales dans 20% des cas.

Lacunes à « l'emporte pièce » au niveau du crâne





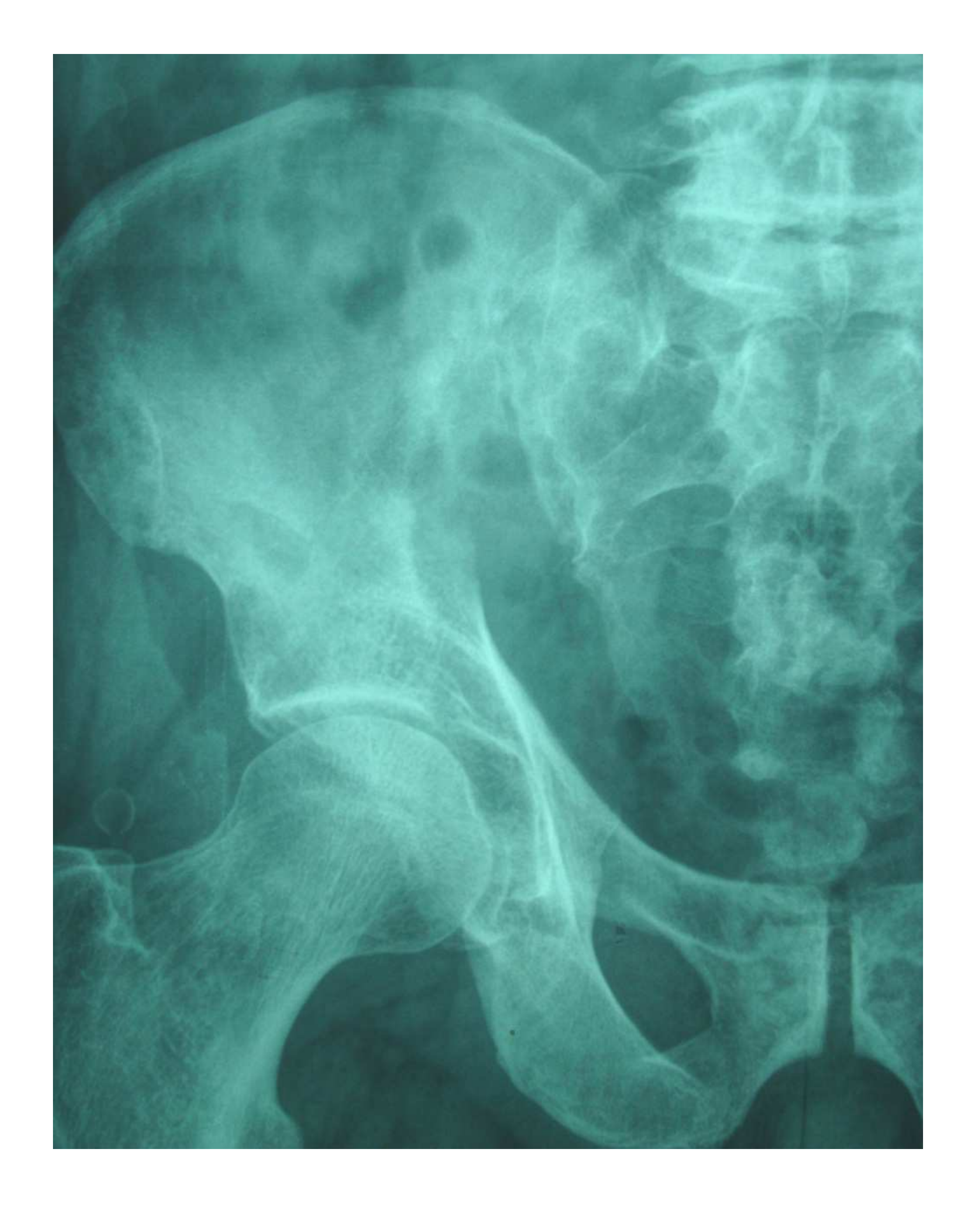
Ostéolyse et microgéodes de l’humérus



Images multi lacunaires du bassin et les 2 fémurs



Ostéolyse du versant iliaque de la sacro-iliaque droite en rapport avec un myélome multiple



- **L'IRM:**

- Mettra en évidence des lésions myélomateuses, chez les patients qui n'ont pas de lésions osseuses sur Rx standard.

-Indiquée en cas de suspicion de compression médullaire ou radiculaire.

- Apprécie l'extension des lésions osseuses et extra-osseuses particulièrement au rachis.

- **Scanner:**

-En cas de suspicion de compression médullaire et l'IRM est contre indiquée.

-En cas d'extension aux parties molles avec nécessité de biopsie guidée.

- **Scintigraphie osseuse:**

- N’a pas d’intérêt, elle est souvent normale, les atteintes osseuses myélomateuses sont rarement hyperfixantes.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC POSITIF

Repose sur l'analyse de la triade: Plasmocytose médullaire pic monoclonal, retentissement clinique et biologique.

- **Critères diagnostiques:**

- Présence dans le sérum et /ou urines d'une protéine Monoclonale.
- Et d'une plasmocytose médullaire≥ 10%
- Et la présence d'au mois un des critères CRAB (hyperCalcémie, Renal insufficiency, Anemia and Bone lésions)l

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Ostéoporose
- Métastases osseuses
- Lymphomes
- Leucoses

FORMES CLINIQUES

- MM indolent: ne nécessite pas de traitement
- MM non excrétant: pas de pic monoclonal sérique, détection de la protéine monoclonale par immunofluorescence dans le cytoplasme ou à la surface des plasmocytes.
- MM à chaines légères: Pas de pic monoclonal mais hypogammaglobulinémie.
- M M à VS normale: MM à chaines légères, myélome non excrétant , avec une cryoglobulinémie.
- MM biclonal
- plasmocytome solitaire: Il peut être situé dans un os

ou dans les tissus mous, survient dans 3 à 5% des cas peut évoluer vers un myélome multiple, le plus souvent dans un délai de 3 à 5ans

EVOLUTION PRONOSTIC

EVOLUTION

- Il est exceptionnel d’obtenir une guérison
- Le traitement fait régresser la dysglobulinémie, corrige l’anémie , l’hypercalcémie et l’insuffisance rénale.
- Allongement de la survie

- **LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDÉTERMINÉE (MGUS** ***monoclonal gammopathy of unknown significance,***
- Dans ce cas, des plasmocytes sont présents dans la moelle osseuse, mais en quantité normale.
- La découverte d'une MGUS est le plus souvent fortuite, par exemple suite à des
- examens sanguins réalisés pour un autre motif. Aucun symptôme n'est présent et la MGUS ne nécessite pas de traitement.
- La MGUS est assez courante, puisque 3 à 4 % de l'ensemble des personnes de plus de 50 ans sont touchées. La fréquence des MGUS augmente avec l'âge. **Après 25 ans de suivi, un quart des personnes concernées par une MGUS auront développé un myélome**.
- L'évolution vers un myélome n'est donc pas systématique et une MGUS nécessite une surveillance régulière et prolongée.

PRONOSTIC

- **Les critères de mauvais pronostic: sont:**
- - L'hypoalbuminémie: la production est inhibée par des substances produites par les plasmocytes anormaux

- L'élévation des LDH ou de la CRP
- Augmentation de la β 2 micro G
- L'importance de la masse tumorale(classification de Durie et Salmon)
- L'anémie <10g/dl
- La thrombopénie
- L'insuffisance rénale

Classification de Durie et Salmon

Stades	Critères	Nb de cellules myélomateuses
I	Tous les critères suivants sont présents: - Hémoglobine>10g/100ml - Calcémie<2,60 mmol/l -Absence de lésion osseuse ou lésion ostéolytique -Taux du composant sérique: • Ig G<50g/l • Ig A<30g/l •Taux du composant monoclonal urinaire < 4g/ 24h.	$<0,6.\ 10^{12}$ / ^{M2} (Faible masse tumorale)
II	Ni ceux du I, ni ceux du II	$>0,6.10^{12}$ /^{M2} (Masse tumorale intermédiaire)
III	Un ou plusieurs des critères suivants: -Hémoglobine <8,5/ 100ml -Calcémie>3mmol/l -Au moins 3 lésions ostéolytiques avec ou sans fractures -Taux du composant monoclonal sérique: •Ig G>70g/l •Ig A>50g/l -Taux du composant monoclonal urinaire>12g/24h	$>1,2.\ 10^{12}$ /^{M2} / (Haute masse tumorale)

Stade A: Absence d'atteinte rénale

Stade B: Présence d'atteinte rénale, créatininémie> 150umol/l

TRAITEMENT

TRAITEMENT ANTI TUMORAL

Les traitements utilisés:

- Inhibiteur du protéasome: Bortézomib (Velcade*)
- Immunomodulateurs: Thalidomide, Lenalidomide (Revlimid*)
- Alkylants: - Melphalan (Alkéran)
  - Cyclophosphamide (Endoxan*)

Indications:

Avant 65ans: Bortézomib puis Melphalan avec greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Après 65ans: Association Melphalan, prednisone, Thalidomide ou Bortézomib

TRAITEMENTS ASSOCIES

- **Bisphosphonates:**

-Réduisent l'incidence des complications osseuses

(Douleur, fracture, hypercalcémie))

-Améliorent la qualité de vie.

-Acide zolédronique et pamidronique

- **Radiothérapie:**

-En cas de compression médullaire

-Douleurs osseuses persistantes: Lésions lytiques, fractures vertébrales

- **Traitement chirurgical:**

-Compression médullaire

-Fractures périphériques

- **Autres traitements:**

-Prise en charge des douleurs

-Corriger l’anémie

-Prévenir l’atteinte rénale: Contre indication des AINS, injection de produits de contraste.

-Plasmaphérèse en d’hyperviscosité

CONCLUSION

Le myélome multiple est une hémopathie maligne , dont la clinique est dominée par les manifestations osseuses, les complications sont fréquentes notamment l'infection, l'insuffisance rénale, complications osseuses et neurologiques.